

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)

51

Int. Cl.:

C 07 c. 169

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

A 61 k. 17/00

C 07 f. 7/08

DEUTSCHES PATENTAMT



52

Deutsche Kl.:

12 o. 25/01

30 h. 2/10

12 o. 26/03

10

11

21

22

43

Offenlegungsschrift 2004 516

Aktenzeichen: P 20 04 516.3

Anmeldetag: 2. Februar 1970

Offenlegungstag: 10. September 1970

Ausstellungspriorität: —

53

Unionspriorität

54

Datum:

3. März 1969

55

Land:

Amt für Erfindungs- und Patentwesen, Ost-Berlin

56

Aktenzeichen:

WP 138382

54

Bezeichnung:

Steroidverbindungen

51

Zusatz zu:

—

52

Ausscheidung aus:

—

71

Anmelder:

VFB Jenapharm, X 69 Jena

Vertreter:

—

72

Als Erfinder benannt:

Hartmann, Werner, Barnikol-Oettler, Dr. Kurt;
Teichmüller, Gerhard, X 69 Jena

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960): —

DT 2004 516

G 8 70 009 837 2212

6/100

Steroidverbindungen

Die Erfindung bezieht sich auf Steroidverbindungen, deren Ketoxingruppierungen durch Trialkylsilylreste substituiert sind und ein Verfahren zur Darstellung dieser Verbindungen.

Aus der Literatur über Gaschromatographie von natürlichen Steroidgemischen ist ein Hinweis bekannt, daß Oxime unter den Bedingungen, die zur Silylierung von tertiären Hydroxylgruppen angewandt werden, Trimethylsilyloximinoverbindungen ergeben. Diese Verbindungen sollen gute gaschromatographische Eigenschaften besitzen und stark hydrolyseempfindlich sein, sie sind jedoch im einzelnen nicht beschrieben. Aus der Silikonchemie ist ein Verfahren bekannt, bei dem Nichtsteroidketoxime mit Trimethylchlorsilan in Pyridin zu polymerisierbaren Trimethylsilyloximinoverbindungen umgesetzt werden, die als hydrolysebeständig bezeichnet werden.

Ein Nachteil dieses Verfahrens ist es, daß mit Pyridin als Lösungsmittel gearbeitet werden muß, um die während der Reaktion aus dem Trimethylchlorsilan entstehende oder die als Katalysator zugegebene HCl abzufangen. Von anderen Reaktionen bei Steroiden, die unter Verwendung von Pyridin als Lösungsmittel durchgeführt werden, ist bekannt, daß die notwendige Entfernung des Pyridins aus dem Reaktionsgemisch sehr arbeitsaufwendig ist, weil sie in der Regel durch Wäsche mit Säuren und folgende Neutralisation erfolgen muß. Im Falle der Herstellung von Trialkyloximinoverbindungen ist jedoch die Anwendung einer Wäsche mit Säure nicht möglich, weil diese durch geringe Säuremengen sofort der Hydrolyse zu Oximen unterliegen. So ist es unvermeidlich, daß bei der Aufarbeitung Pyridinreste im Substrat verbleiben, deren vollständige Entfernung durch Umkristallisationen zu Ausbeuteverlust

009837/2212

ten führt.

Bei der Anwendung des zur Silylierung von Hydroxysteroiden bekannten Verfahrens der Schmelze mit Trimethylsilylacetamid auf Steroidoxime konnten die gewünschten Verbindungen hergestellt werden. Diese Reaktion ist jedoch im Hinblick auf ihre technische Durchführbarkeit und auch dadurch, daß während der Reaktion Acetamid entsteht, welches aus dem Reaktionsprodukt nur schwer und unter Ausbeuteverlusten zu entfernen ist, für die Herstellung reiner Trialkylsilyloximinosteroide nicht geeignet.

Der Zweck der Erfindung ist die Herstellung noch nicht bekannter, als Arzneimittel einsetzbarer Steroidverbindungen, deren Ketonierungsgruppen durch Trialkylsilylreste substituiert sind.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zu erarbeiten, das die Herstellung von hoch gereinigten Steroidverbindungen, deren Ketonierungsgruppen durch Trialkylsilylreste substituiert sind, in technischen Maßstab gestattet, wobei die Anwendung von Pyridin als Lösungsmittel und die damit verbundenen Nachteile vermieden werden sollen.

Erfindungsgemäß wurde festgestellt, daß Steroide mit einer oder mehreren Oximierungsgruppen im Ringsystem und/oder in der Seitenkette, die sowohl in den optisch aktiven Formen als auch als Racemat vorliegen, die Moleküle gesättigt oder ungesättigt sein können und außerdem noch freie, veresterte oder veretherte Hydroxylgruppen, Aethylgruppen oder andere Substituenten wie Halogene, Alken- oder Alkingruppen enthalten können, mit Hexaalkyldisilazan vorzugsweise mit Hexamethyldisilazan in einem mit Wasser misch-

009837/2212

BAD ORIGINAL

baren, dipolaren aprotischen Lösungsmittel wie beispielsweise Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid oder Dimethylacetamid zu Trialkylsilyloximinosteroiden umgesetzt werden.

Bei Raumtemperatur verläuft die Silylierung relativ schonend und quantitativ, sie kann aber auch durch Erwärmen im Wasserbad beschleunigt werden. Eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit ist auch möglich, wenn dem Reaktionsgemisch Triäthylchlorosilan zugesetzt wird, wobei der Anteil so zu bemessen ist, daß der daraus freiwerdende Chlorwasserstoff von dem aus Hexamethyldisilazan entwickelten Ammoniak gebunden werden kann. Diese Arbeitsweise ist angebracht, wenn gleichzeitig tertiäre Hydroxylgruppen mit silyliert werden sollen. Alle erfindungsgemäß hergestellten Trialkylsilyloximinosteroide hydrolysieren schon bei Anwesenheit geringer Säuremengen unter Rückbildung der Oxime. In verschiedenen Fällen reichen schon protonenliefernde Lösungsmittel wie Alkohole zur Spaltung aus. Daher war die Feststellung überraschend, daß trotz der hohen Hydrolyseempfindlichkeit der Trialkylsilyloximinosteroide die Isolierung der Verbindungen aus dem Reaktionsgemisch erfindungsgemäß so erfolgen kann, daß diese durch Zugabe von Wasser kristallin ausgefällt oder aus der wäßrigen Phase mit nicht protonenliefernden Lösungsmitteln, vorzugsweise Kohlenwasserstoffen wie n-Hexan oder Benzol, extrahiert werden können.

Enthalten die zur Einsatz kommenden Steroidketo oxime noch freie Hydroxylgruppen, so werden diese ebenfalls silyliert. Im Steroid vorhandene acylierte Hydroxylgruppen oder Athergruppiierungen bleiben erhalten, das gleiche gilt für gegebenenfalls vorhandene Halogensubstituenten, Doppel- und Dreifachbindungen.

009837/2212

BAD ORIGINAL

Ketale werden nicht angegriffen, wodurch sich die Möglichkeit ergibt, Steroide mit mehreren Ketogruppen partiell zu ketalisieren und die noch freien Ketogruppen in Oxime und Oximsilyläther zu überführen.

Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht die Herstellung von Trialkylsilyloximinosteroiden im technischen Maßstab mit einem geringen Aufwand an Arbeitszeit und mit leicht zugänglichen Einsatzstoffen. Die Nachteile der bisher bekannten Verfahren werden dabei vermieden. Die Trialkylsilyloximinosteroide zeigen im Gegensatz zu den relativ schwer löslichen Oximen eine außerordentlich gute Lipoidlöslichkeit, die nicht vorauszusehen war. Verschiedene der erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen besitzen eine überraschende physiologische Wirkung. Diese Wirkungen eröffnen in Verbindung mit der guten Lipoidlöslichkeit die Möglichkeit, diese Verbindungen für Depotpräparate zu verwenden. So besitzen die erfindungsgemäß hergestellten Noräthisteronderivate hervorragende pharmakologische Eigenschaften, welche die Herstellung von pharmazeutischen Präparaten zur Fertilitätskontrolle ermöglichen.

Das erfindungsgemäße Verfahren soll nachstehend durch folgende Ausführungsbeispiele näher erläutert werden.

Beispiel 1:

3-Methoxy-17-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien:

1 g L-3-Methoxy-17-oximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien werden in 10 ml Dimethylacetamid gelöst und mit 3 ml Hexamethyldisilazan versetzt. Das Reaktionsgemisch bleibt einen Tag bei Zimmertemperatur stehen, wird dann mit Wasser versetzt und die ausgeschiedenen Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet.

009837/2212

Fp: 72 bis 76 °C

Umkristallisation aus n-Hexan (980 mg)

Fp.: 75 bis 78 °C. $[\alpha]_D: +54^\circ$ (c = 1, Hexan)

Beispiel 2:

L-3-Methoxy-17-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien:

1 g L-3-Methoxy-17-oximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien in 15 ml

Dimethylsulfoxid werden mit 3 ml Hexamethyldisilazan versetzt und einen Tag bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Aufarbeitung nach Beispiel 1 ergibt 960 mg Trimethylsilyloximinoverbindung: Fp: 74 bis 77 °C; Umkristallisation aus n-Hexan.

Fp.: 75 bis 78 °C $[\alpha]_D: -56^\circ$ (c = 1, Hexan).

Beispiel 3:

17 β -Acetoxy-7-trimethylsilyloximino- $\Delta^{3,5}$ -androstadien:

200 mg 17 β -Acetoxy-7-oximino- $\Delta^{3,5}$ -androstadien werden in 2 ml Dimethylformamid gelöst, mit 0,6 ml Hexamethyldisilazan versetzt und über Nacht bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die nach Zusatz von Wasser kristallisierende Substanz wird mit Wasser gewaschen und aus Hexan umkristallisiert. 135 mg 1. Fraktion.

Fp.: 110 bis 113 °C $[\alpha]_D: -292^\circ$ (c = 1; Hexan)

λ_{max} : 277 m μ $\epsilon \approx 16000$

Nach Beispiel 3 werden aus den entsprechenden Oximinosteroiden folgende Verbindungen hergestellt:

3-Trimethylsilyloxy-17-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien.

Fp.: 73 bis 75 °C

17 β -Trimethylsilyloxy-3-trimethylsilyloximino- Δ^4 -östren

Fp.: 80 bis 90 °C (Isomeregemisch)

3,6-Di-trimethylsilyloximino-pregnan-20-Äthylenketal

Fp.: 112 bis 115 °C.

009837/2212

ORIGINAL INSPECTED

17 β -Acetoxy-4-chlor-3-trimethylsilyloximino- Δ^4 -androsten

Fp.: 119 bis 126 °C (Isomerengemisch)

17 β -Propionyloxy-3-trimethylsilyloximino- Δ^4 -androsten

Fp.: 130 bis 133 °C (Isomerengemisch)

3,20-Di-trimethylsilyloximino- Δ^4 -pregnen

Fp.: zwischen 90 und 130 °C (Isomerengemisch)

3 d , 6 d -Diacetoxy-17 d -hydroxy-20-trimethylsilyloximino-pregnan

Fp.: 155 bis 160 °C

Beispiel 4

3 d , 6 d -Diacetoxy-20-trimethylsilyloximinopregnan:

1 g 3 d , 6 d -Diacetoxy-20-oximino-pregnan in 10 ml Dimethylformamid werden mit 2 ml Hexamethyldisilazan und 0,6 ml Trimethylchlorsilan versetzt und über Nacht stehen gelassen. Nach Zugabe von Wasser kristallisieren 1 g Trimethylsilyloximino-Verbindung aus. Umkristallisation aus n-Hexan.

Fp.: 146 bis 149 °C $[\alpha]_D^{20}$: + 22° (c = 1, n-Hexan)

Nach Beispiel 4 werden aus den entsprechenden Oximinosteroiden folgende Verbindungen hergestellt:

3,16 d -Di-trimethylsilyloxy-17-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -

Östratrien

Fp.: 140 bis 142 °C

DL-3-Methoxy-16,17-di-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -

Östratetraen

Fp.: 128 bis 132 °C

3-Methoxy-16,17-di-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -Östratrien

Fp.: 139 bis 143 °C

3,17-Di-trimethylsilyloximino- Δ^4 -androsten

Fp.: 128 bis 131 °C

009837/2212

3 α ,6 α -Diacetoxy-20-trimethylsilyloximino- Δ^{16} -pregnen

Fp.: 149 bis 150 °C

17 β -Acetoxy-17 α -äthynyl-3-trimethylsilyloximino- Δ^4 -Östren

Fp.: 108 bis 112 °C

11-3-Methoxy-17-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)8}$ -Östratetraen

Fp.: 90 bis 95 °C

3-(2'-Tetrahydropyranyloxy)-17-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -
Östratrien

Fp.: 114 bis 118 °C

17 α -äthynyl-17 β -trimethylsilyloxy-3-trimethylsilyloximino-
 Δ^4 -Östren

Fp.: 110 bis 115 °C (Isomerengemisch)

009837/2212

Patentansprüche

1. Steroidverbindungen mit einer oder mehreren Trialkylsilyl-keto-
ximgruppierungen im Ringsystem und/oder in der Seitenkette, die
sowohl in den optisch aktiven Formen als auch als Razemat vor-
liegen, die Moleküle gesättigt oder ungesättigt sein können
und außerdem noch freie, veresterte oder verätherte Hydroxyl-
gruppen, ketalgruppen oder andere Substituenten wie Halogene,
Alken oder Alkingruppen enthalten können.
2. 3-Methoxy-17-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien
3. L-3-Methoxy-17-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien
4. 17B-Acetoxy-7-trimethylsilyloximino- $\Delta^{3,5}$ -androstadien
5. 3-Trimethylsilyloxy-17-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -
östratrien
6. 17B-Trimethylsilyloxy-3-trimethylsilyloximino- Δ^4 -östren
7. 3,6-Li-trimethylsilyloximino-pregnan-20-äthylenketal
8. 17B-Acetoxy-4-enlor-3-trimethylsilyloximino- Δ^4 -androsten
9. 17B-Propionoxy-3-trimethylsilyloximino- Δ^4 -androsten
10. 3,20-Li-trimethylsilyloximino- Δ^4 -pregnen
11. 3 α ,6 α -Li-acetoxy-17 α -hydroxy-20-trimethylsilyloximino-pregnan
12. 3 α ,6 α -Li-acetoxy-20-trimethylsilyloximino-pregnan
13. 3,16 α -Li-trimethylsilyloxy-17-trimethylsilyloximino-
 $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien
14. L,L-3-Methoxy-16,17-di-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10),8}$ -
östratetraen
15. 3-Methoxy-16,17-di-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -
östratrien
16. 3,17-Li-trimethylsilyloximino- Δ^4 -androsten
17. 3 α ,6 α -Li-acetoxy-20-trimethylsilyloximino- Δ^{16} -pregnen
18. 17B-Acetoxy-17 α -äthynyl-3-trimethylsilyloximino- Δ^4 -östren

009837/2212

19. 1,1,3-Methoxy-17-trimethylsilyloximino- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratetraen
20. 3-(2'-tetrahydropyranyloxy)-17-trimethylsilyloximino
 $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien
21. 17 α -Äthinyl-17B-trimethylsilyloxy-3-trimethylsilyloximino-
 Δ^4 -östren
22. Verfahren zur Herstellung von Steroidverbindungen gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Steroide mit einer oder mehreren Ketoximgruppierungen im Ringsystem und/oder in der Seitenkette, die sowohl in den optisch aktiven Formen als auch als Racemat vorliegen, die Moleküle gesättigt oder ungesättigt sein können und außerdem noch freie, veresterte oder verätherte Hydroxylgruppen, Ketalgruppen oder andere Substituenten wie Halogene, Alken- oder Alkingruppen enthalten können, mit Hexaalkyldisilazan in einem dipolaren, aprotischen Lösungsmittel zu Trialkylsilyloximinosteroiden umgesetzt werden.
23. Verfahren zur Herstellung von Steroidverbindungen gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere im Steroidmolekül vorliegende Ketoximgruppierungen und gegebenenfalls noch vorhandene, primäre, sekundäre und tertiäre Hydroxylgruppen mit Hexamethyldisilazan und Trimethylchlorsilan vollständig silyliert werden.
24. Verfahren zur Herstellung von Steroidverbindungen gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere im Steroidmolekül vorliegende Ketoximgruppierungen sowie noch vorhandene primäre und sekundäre Hydroxylgruppen mit Hexamethyldisilazan silyliert werden, wobei gegebenenfalls vorhandene tertiäre Hydroxylgruppen nicht angegriffen werden.
25. Verfahren zur Herstellung von Steroidverbindungen gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Oxime von partiell keta

009837/2212

lisierten Polyketosteroiden silyliert werden.

26. Verfahren zur Herstellung von Steroidverbindungen gemäß den Ansprüchen 22 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß die Isolierung der Trialkylsil,loximinosteroide aus der Reaktionslösung durch Fällung mit Wasser oder Extraktion der mit Wasser verdünnten Reaktionslösung und anschließender Kristallisation erfolgt.

009837/2212

THIS PAGE BLANK (USPTO)